

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.248-053.2-08

ФЕНОТИПОВА НЕОДНОРІДНІСТЬ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ АЦЕТИЛЮВАННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ

Колюбакіна Л.В., Хільчевська В.С.

Буковинський державний медичний університет

Проведений кластерний аналіз комплексного клінічно-анамнестичного та параклінічного обстеження школярів із фенотипом тяжкої бронхіальної астми залежно від характеру ацетилювання. Виявлена неоднорідність цієї когорти пацієнтів, що потребує диференційованого підходу до призначення лікувальних заходів.

Ключові слова: діти, тяжка бронхіальна астма, характер ацетилювання, кластерний аналіз.

Постановка проблеми. Бронхіальна астма (БА) є мультифакторним захворюванням, реалізація клінічних проявів якого залежить від генетичної обтяженості та впливу чинників зовнішнього середовища [1]. Оскільки одним із генетичних маркерів метаболічних процесів в організмі є швидкість ацетилювання, у наукових дослідженнях доведено доцільність оцінки клінічно-анамнестичних даних, діагностичних заходів та особливостей лікувального процесу в нападному періоді БА залежно від характеру ацетилювання [2]. Незважаючи на багаточисельні дослідження, присвячені можливості оцінки ризику розвитку БА на основі визначення типу ацетилювання хворих, одержані результати вражають своєю суперечливістю та низькою інформативністю [3; 4]. У клінічних експериментах одночасне дослідження за декількома критеріями захворювання (ступінь тяжкості, окремі симптоми чи синдроми, наявність ускладнень, результати параклінічних даних) ускладнює формування груп спостереження, оскільки первинні клінічні дані не завжди виявляються однорідними в межах груп, що вкладаються в дані критерії [5]. Тому на етапі підготовки первинних даних клінічно-параклінічного дослідження з метою оцінки неоднорідностей виборки хворих на БА часто використовують кластерний аналіз [6; 7; 8].

Виходячи з цього, оцінка результатів комплексного обстеження хворих на БА дітей із урахуванням характеру ацетилювання з використанням кластерного аналізу, є перспективною як стосовно визначення критеріїв тяжкості перебігу захворювання, так і особливостей терапевтичних підходів [9], що дозволяє запропонувати індивідуалізовані лікувально-профілактичні рекомендації.

Мета дослідження. Проаналізувати клінічно-параклінічні особливості тяжкої персистувальної бронхіальної астми у школярів залежно від їх ацетиляторного статусу шляхом проведення кластерного аналізу.

Матеріал та методи дослідження. З дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 53 дитини, хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму (БА). Діагноз захворювання та його тяжкість

верифікували на підставі чинних національних [10] та міжнародних [11; 12; 13] регламентуючих документів. Середній вік обстежених дітей становив $(12,7 \pm 0,4)$ років, переважали хлопчики (64,1%) та мешканці сільської місцевості (58,5%).

Фенотипові особливості вивчалися дискретно у групах дітей, які сформовані залежно від ацетиляторного статусу [2; 4] з використанням кластерного аналізу. Формувальними ознаками кластерного аналізу в групах пацієнтів з фенотипом тяжкої БА вважалися компоненти комплексного обстеження, а саме: клінічно-анамнестичні характеристики (актуальний індекс маси тіла, тяжкість першого дня загострення, генеалогічний індекс за atopічними захворюваннями), показники ефективності базисного лікування за АСТ-тестом, маркери запального процесу в бронхах (вміст метаболітів монооксиду нітрогену та загального білку в конденсаті видихуваного повітря, відносний вміст еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів в індукованому мокротинні), показники atopічної реактивності (вміст загального Ig E та IL-4 у крові та результати шкірних алерготестів із небагаторіальними алергенами) і неспецифічної гіперреактивності бронхів (за значеннями показника лабільності бронхів, провокаційної концентрації та дози гістаміну та дозозалежної кривої).

Серед хворих на тяжку персистувальну БА I клінічну групу склали 28 дітей зі швидкими ацетиляторними механізмами, середній вік пацієнтів склав $12,1 \pm 0,5$ років, переважали хлопчики (71,4%) та мешканці сільської місцевості (57,1%). До II клінічної групи увійшли 25 пацієнтів із тяжкою БА та повільним ацетиляторним статусом, середній вік школярів склав $13,4 \pm 0,5$ років, серед яких також дещо переважали хлопчики (56,0%) та жителі сільської місцевості (60,0%).

Проведено кластерний аналіз результатів обстеження когорти пацієнтів із тяжкою БА. Використано імовірнісний підхід за методом К-середніх (K-means), за якого передбачалось, що кожен аналізований об'єкт відносився до одного з k класів [14].

Результати досліджень. На підставі результатів кластерного аналізу клінічно-параклінічних показників обстеження дітей, хворих на тяжку

персистувальну БА зі швидким ацетиляторним статусом, встановлено ряд особливостей, з урахуванням яких вдалося виділити три кластерні підгрупи (таблиця 1).

Отже, I кластер (17 школярів) охоплював дітей, хворих на тяжку БА із швидким ацетиляторним статусом, яким притаманна недостатня контрольованість захворювання на фоні базисної терапії, що, ймовірно, обумовлювалося виразною активністю запального процесу в бронхах з проявом гіпереозінофілії індукованого мокротиння.

Натомість II кластерна підгрупа охоплювала хворих на тяжку БА зі швидкими ацетиляторними механізмами, перебіг захворювання в яких характеризувався тяжкими нападами, що, ймо-

вірно, реалізуються за рахунок поєднання схильності до бронхоспастичної реакції у відповідь на неспецифічні чинники із тяжкою гіперсприйнятливостю бронхів до гістаміну у вигляді низької порогової концентрації та дози специфічного подразника, а також високої гіперреактивності.

До III кластеру належали пацієнти I клінічної групи, схильні до надлишкової маси тіла та atopічної реактивності. Перебіг захворювання супроводжується у даної когорти тяжкими загостріннями, що реалізуються, в основному, за рахунок виразної лабільності бронхіального дерева.

Проведення кластерного аналізу у II клінічній групі дозволило сформувати дві підгрупи пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 1

**Кластерні підгрупи дітей із тяжкою персистувальною БА
з швидким ацетиляторним статусом ($M \pm m$)**

Клінічно-параклінічні характеристики	Кластер 1 (n=17)	Кластер 2 (n=4)	Кластер 3 (n=7)	P
Індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)	19,9 \pm 2,5	17,9 \pm 2,0	20,9 \pm 4,1	НВ
Генетичний індекс за atopічними захворюваннями, ум.од.	0,13 \pm 0,08	0,19 \pm 0,07	0,11 \pm 0,04	НВ
АСТ-тест перед початком базисної терапії, бали	16,5 \pm 1,4	17,9 \pm 2,0	17,2 \pm 3,7	НВ
Тяжкість 1-го дня нападу, бали	12,3 \pm 6,7	15,7 \pm 4,9	17,2 \pm 5,8	НВ
Еозинофіли в індукованому мокротинні, %	15,9 \pm 19,7	5,3 \pm 5,1	7,5 \pm 7,4	НВ
Нейтрофіли в індукованому мокротинні, %	52,3 \pm 19,5	35,5 \pm 22,5	45,0 \pm 26,5	НВ
Вміст метаболітів монооксиду нітрогена у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	39,6 \pm 9,4	37,6 \pm 1,6	35,8 \pm 6,1	НВ
Вміст загального білку у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	3,8 \pm 0,7	3,5 \pm 0,2	3,3 \pm 0,7	НВ
Індекс бронхоспазму, %	12,5 \pm 10,1	18,7 \pm 12,9	15,1 \pm 10,0	НВ
Індекс бронходилатації, %	11,0 \pm 9,9	14,5 \pm 12,4	22,0 \pm 15,2	НВ
Показник лабільності бронхів, %	23,6 \pm 11,8	24,3 \pm 19,9	35,1 \pm 19,2	НВ
Порогова концентрація гістаміну, мг/мл	1,03 \pm 1,02	0,59 \pm 0,45	0,99 \pm 0,85	НВ
Порогова доза гістаміну, мг	0,22 \pm 0,02	0,12 \pm 0,09	0,21 \pm 0,19	НВ
Дозозалежна крива, ум.од.	1,90 \pm 0,68	1,92 \pm 0,09	1,79 \pm 0,37	НВ
Вміст загального IgE у крові, МОд/мл	800,9 \pm 116,1	190,6 \pm 8,2	1286,4 \pm 118,5	I: II: III
Вміст інтерлейкіну-4 у крові, пг/мл	11,2 \pm 7,9	13,1 \pm 3,9	18,2 \pm 14,7	НВ

Примітка. НВ – немає відмінностей

Таблиця 2

**Кластерні підгрупи дітей із тяжкою персистувальною БА
з повільним ацетиляторним статусом ($M \pm m$)**

Клінічно-параклінічні характеристики	Кластер 1 (n=16)	Кластер 2 (n=9)	P
Індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)	21,0 \pm 3,9	21,0 \pm 4,3	НВ
Генетичний індекс за atopічними захворюваннями, ум.од.	0,15 \pm 0,07	0,21 \pm 0,12	НВ
АСТ-тест перед початком базисної терапії, бали	15,0 \pm 2,4	14,7 \pm 2,9	НВ
Тяжкість 1-го дня нападу, бали	13,5 \pm 6,1	12,2 \pm 4,8	НВ
Еозинофіли в індукованому мокротинні, %	15,9 \pm 14,2	16,2 \pm 14,1	НВ
Нейтрофіли в індукованому мокротинні, %	42,6 \pm 14,8	44,7 \pm 10,9	НВ
Вміст метаболітів монооксиду нітрогена у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	41,6 \pm 6,6	46,2 \pm 13,3	НВ
Вміст загального білку у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	4,1 \pm 0,8	4,0 \pm 0,81	НВ
Індекс бронхоспазму, %	13,3 \pm 11,5	24,5 \pm 15,6	НВ
Індекс бронходилатації, %	10,4 \pm 9,8	25,2 \pm 16,5	НВ
Показник лабільності бронхів, %	23,7 \pm 20,3	49,8 \pm 21,7	НВ
Порогова концентрація гістаміну, мг/мл	1,49 \pm 1,35	0,30 \pm 0,05	НВ
Порогова доза гістаміну, мг	0,16 \pm 0,03	0,06 \pm 0,01	НВ
Дозозалежна крива, ум.од.	2,26 \pm 0,4	2,41 \pm 0,4	НВ
Вміст загального IgE у крові, МОд/мл	481,8 \pm 266,4	1130,1 \pm 237,4	НВ
Вміст інтерлейкіну-4 у крові, пг/мл	7,9 \pm 3,1	7,4 \pm 5,6	НВ

Примітка. НВ – немає відмінностей

Виходячи із представленої таблиці, пацієнти обох підгруп характеризувалися схильністю до тяжких загострень та недостатнім контролем захворювання. Водночас, вказані клінічні особливості у дітей II кластерної підгрупи реалізувалися на фоні atopічної реактивності за рахунок виразних патофізіологічних механізмів захворювання – запалення та гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Відносно менші показники неспецифічної гіперреактивності бронхів у дітей I кластерної підгрупи за наявного клітинного субстрату запального процесу можуть пояснюватися активними

процесами ремоделювання стінки бронхів та відсутністю адекватної відповіді на специфічні та неспецифічні стимули.

Висновки. Результати кластерного аналізу результатів комплексного клінічно-анамнестичного та параклінічного обстеження школярів із фенотипом тяжкої бронхіальної астми продемонстрували їх неоднорідність, пов'язану із характером ацетиляторних процесів, що необхідно враховувати при складанні плану базисного протизапального лікування та під час лікування нападів захворювання.

Список літератури:

1. Ненашева Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 12-15.
2. Прунчак С. І. Клініко-імунологічна характеристика бронхіальної астми в дітей з різними типами ацетилювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / С. І. Прунчак. – Львів, 2007. – 20 с.
3. Макарова С. И., Вавилин В. А., Ляхович В. В. и др. Аллель NAT2*5 – фактор устойчивости к заболеванию бронхиальной астмой у детей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 6. – С. 677-680.
4. Яковлева О. А., Косован А. И., Дякова О. В. и др. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 115-121.
5. Боговин Л. В. Опыт использования кластерного анализа для подготовки первичных данных психологического обследования у больных бронхиальной астмой / Л. В. Боговин, П. А. Матыцын, А. П. Матыцын // Информатика и система управления. – 2014. – № 2 (40). – С. 30-44.
6. The diversity of young adult wheeze: a cluster analysis in a longitudinal birth cohort / R. J. Kurukulaaratchy, H. Zhang, A. Raza [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 724-735.
7. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – № 181. – P. 315-323.
8. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I. Pavord, D. Shaw [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – № 178. – P. 218-224.
9. Фенотипова неоднорідність відповіді на лікування тяжкої бронхіальної астми за результатами кластерного аналізу / Л. О. Безруков, В. С. Хильчевська, М. Н. Гарас [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 14-17.
10. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».
11. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А. С. Бельского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
12. Akdis C. A., Agache I. Global Atlas of Asthma. Published by the EAACI. – 2013. – P. 7-13.
13. GINA-2014 (www.ginasthma.org).
14. Medical Epidemiology / [R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.

Колобакина Л.В., Хильчевская В.С.

Буковинский государственный медицинский университет

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

Аннотация

Проведен кластерный анализ комплексного клинико-анамнестического и параклинического обследования школьников с фенотипом тяжелой бронхиальной астмы в зависимости от характера ацетилювания. Выявлена неоднородность этой когорты пациентов, что требует дифференцированного подхода при проведении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дети, тяжелая бронхиальная астма, характер ацетилювания, кластерный анализ.

Kolyubakina L.V., Khilchevs'ka V.S.

Bukovinian State Medical University

PHENOTYPIC POLYMORPHISM OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN DEPENDING ON THE TYPE OF ACETYLATION ACCORDING TO RESULTS OF CLUSTER ANALYSIS

Summary

There has been performed a cluster analysis of the complex clinical, anamnestic and paraclinic examination of school children with a severe asthma phenotype depending on the type of acetylation. Heterogeneity of this cohort of patients has been revealed, that requires a differentiated approach to treatment management.

Keywords: children, severe bronchial asthma, the nature of acetylation, cluster analysis.